

## P-38 ” DOHaD 型シナプス症 ” --自閉症など発達障害、統合失調症、うつ病など精神疾患の発達期環境要因と発症メカニズム

○黒田洋一郎<sup>1</sup>、木村-黒田純子<sup>2</sup>

<sup>1</sup>環境脳神経科学情報センター、<sup>2</sup>東京都医学総合研究所・脳発達・神経再生研究分野・こどもの脳プロジェクト

自閉症 (ASD)、ADHD、LD などの子どもの脳の発達障害については、その発症の基本メカニズムは共通で、特定の脳高次機能に対応する機能神経回路の形成異常、すなわち、どの神経回路 (シナプス) 形成に異常が起こったかによって、症状が決まると考えられる。自閉症関連遺伝子は今まで 3 千以上枚挙され “超” 多因子遺伝と考えられるようになった。しかも、臨床症状と関連性が高いと思われる主要な数百遺伝子は、脳発達過程などでのシナプス形成に直接・間接にかかわる遺伝子が大部分であった。

最近の大規模の疫学調査では、自閉症の遺伝的要因は約 37% とされ、残りの約 60% の環境要因は自閉症発症以前、すなわち胎児期、乳児期の環境要因で、自閉症などの発達障害は典型的な DOHaD と言える。環境要因には出産時の状況にかかわるものなど、さまざまな可能性があるが、農薬やポリ塩化ビフェニール (PCB)、水銀化合物などの、環境由来の化学物質が原因で発症するエピジェネティックな発達神経毒性を介するメカニズムが比較的研究しやすく、論文が多い。因果関係を示す毒性学的データは、行動学レベルを含め既に数多く蓄積し、相関関係を示す疫学データも多くなった。Toxicogenomic な方法によるネオニコチノイド系農薬のシナプス形成などにかかわる遺伝子発現へのエピジェネティックな影響は、全ゲノムを網羅した DNA マイクロアレイで) すでに調べられている (黒田ら: 第 2 回 DOHaD 研究会学術集会・シンポジウム抄録、2013 参照)。

そのため、農薬に関しては、2012 年米国小児科学会が「農薬曝露により子どもに発達障害や脳腫瘍が起こるリスク」を米国政府に勧告、公表した。また 2013 年、欧州食品安全機関は「ネオニコチノイド系農薬に発達神経毒性がある」可能性を認め、規制強化を勧告した。

統合失調症でも DISC1 遺伝子が発症にかかわり、発達期のシナプス形成の異常が示唆されている。発達障害と併発することの多い一部のうつ病も、その症状の多様さと抗うつ薬の薬効の狭さから考え、もともとのシナプスの多様な形成異常、すなわち DOHaD 型シナプス症である可能性が高くなっている。

DOHaD 型シナプス症を支持する evidence をまとめて紹介する。

\* 詳しい説明と文献は『発達障害の原因と発症メカニズム』河出書房新社 (2014) を参照されたい。